



TITLE:

Nardilysin regulates inflammation,
metaplasia, and tumors in murine
stomach(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kimura, Yuto

CITATION:

Kimura, Yuto. Nardilysin regulates inflammation, metaplasia, and tumors in murine stomach. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20988>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	木 村 勇 斗
論文題目	Nardilysin regulates inflammation, metaplasia, and tumors in murine stomach (ナルディライジンはマウスの胃において炎症、化生性変化、腫瘍を制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>ヒトの様々な疾患には慢性的な炎症が関与する。胃においても、ヘリコバクター・ピロリ感染などによる慢性的な炎症が、化生性変化や胃癌といった疾患の原因となり得る。</p> <p>M16 ファミリーのメタロエンドペプチダーゼであるナルディライジン (NRDc) は、a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) のプロテアーゼ活性を増強することで、成長因子やサイトカインのシェディングを促進する。過去の報告では、NRDc が胃癌細胞株において、ADAM を介して TNF-α の活性を増強し炎症性サイトカインの産生を促進することで、細胞増殖を促すことが示されている。そこで、NRDc が生体内の胃において炎症、化生性変化、腫瘍に対しどのように関与するかを研究した。</p> <p>NRDc をノックアウトしたマウス (<i>Nrdc</i>^{-/-}マウス) は、野生型マウス (<i>Nrdc</i>^{+/+}マウス) と比較し、体型が小さく胃の大きさも小さいが、胃粘膜を構成する主細胞、壁細胞、表層粘液細胞、副細胞の割合には違いを認めなかった。また、Ki67 陽性細胞の割合にも違いを認めなかった。このことより、NRDc は通常の生体内において、胃粘膜の分化に変化を与えず、上皮の細胞増殖にも影響を及ぼさないと考えられた。</p> <p>次に、ヘリコバクター・フェリス (<i>H. felis</i>) を感染させたマウスで検討した。<i>H. felis</i> を感染させると、<i>Nrdc</i>^{-/-}マウス、<i>Nrdc</i>^{+/+}マウスともに胃粘膜に炎症細胞が浸潤し、壁肥厚を認めたが、<i>Nrdc</i>^{-/-}マウスではいずれも軽度であった。<i>Nrdc</i>^{-/-}マウスでは、<i>H. felis</i> 感染による Cxcl1 や Ccl2 の発現上昇が軽度であったことが一因と考えられた。また、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-12 といったサイトカインの発現上昇も軽度であった。このことから、NRDc の欠失により <i>H. felis</i> 感染による炎症が減弱すると考えられた。</p> <p>続いて、胃炎のモデルマウスである C2mE マウスで検討した。C2mE マウスは、遺伝子操作により胃粘膜に Cox2 と mPGES-1 を強制発現させ、PGE₂ を過剰に産生させることで胃炎を生じるマウスである。C2mE マウスでは、胃粘膜に高度な炎症細胞浸潤を認め著明な壁肥厚を伴うが、NRDc をノックアウトしたマウス (<i>C2mE; Nrdc</i>^{-/-}マウス) では、ノックアウトしていないマウス (<i>C2mE; Nrdc</i>^{+/+}マウス) に比べ炎症細胞浸潤、壁肥厚ともに著明に減弱していた。<i>C2mE; Nrdc</i>^{-/-}マウスでは Cxcl1 や IL-1β の発現も軽度であった。このことから、<i>H. felis</i> 感染の際と同様、PGE₂ 強制発現による炎症は NRDc の欠失により減弱すると考えられた。</p> <p>さらに化生性変化について評価を行った。<i>H. felis</i> 感染マウスにおいては、TFF2 陽性となる化生性変化が生じるが、<i>Nrdc</i>^{+/+}マウスより <i>Nrdc</i>^{-/-}マウスの方が化生は軽度であった。また、C2mE マウスでも Alcian blue 染色で陽性となる化生性変化が生じるが、<i>C2mE; Nrdc</i>^{-/-}マウスでは <i>C2mE; Nrdc</i>^{+/+}マウスよりも極めて軽度であった。その</p>			

<p>ため、NRDc の欠失により化生性変化も抑制されると考えられた。</p> <p>また <i>C2mE; Nrdc</i>^{-/-}マウスでは Ki67 陽性細胞が少なく、N-methyl-N-nitrosourea 投与による胃腫瘍のモデルマウスでは、<i>Nrdc</i>^{-/-}マウスは <i>Nrdc</i>^{+/+}マウスに比べて腫瘍の発生が抑えられていた。</p> <p>胃における慢性炎症は、粘膜萎縮、化生性変化、胃癌へとつながる。その際には様々な炎症性サイトカインが関与する。これまで、NRDc は胃癌細胞株において、TNF-α を活性化し他の炎症性サイトカインの産生を促進することが示されていた。さらに本研究により、NRDc が <i>H. felis</i> 感染や PGE₂ 強制発現による胃炎および化生性変化を制御すること、NRDc のノックアウトにより化学発癌モデルにおける胃腫瘍の発生が抑制されることが生体内で示された。これらのことから、NRDc が様々な胃疾患の治療におけるターゲットになる可能性が考えられた。</p>			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>M16 ファミリーのメタロエンドペプチダーゼであるナルディライジン (NRDc) は、成長因子やサイトカインのシェディングを促進する。過去の報告では、NRDc が胃癌細胞株において TNF-α の活性を増強し炎症性サイトカインの産生を促進することで、細胞増殖を促すことが示されている。そこで、NRDc が生体の胃において炎症、化生性変化、腫瘍に対しどのように関与するかを遺伝子改変マウスを用いて研究した。</p> <p>まず、ヘリコバクター・フェリス (<i>H. felis</i>) 感染マウスで検討したところ、NRDc の欠失により胃の炎症細胞浸潤が減少し、壁肥厚が軽度となった。また、Cxcl1、Ccl2、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-12 といったケモカインやサイトカインの発現が低下した。また、PGE₂ 強制発現により胃炎を生じる C2mE マウスにおいても、NRDc の欠失により炎症細胞浸潤や壁肥厚は軽度で、Cxcl1 や IL-1β の発現が低下していた。さらに、<i>H. felis</i> 感染マウス、C2mE マウスの両者で、NRDc の欠失により化生性変化が抑制された。最後に、N-methyl-N-nitrosourea を用いた胃腫瘍のモデルマウスでは、NRDc の欠失により胃腫瘍の発生が抑えられた。これらにより、NRDc が生体の胃において胃炎、化生性変化、腫瘍を制御することが示された。</p> <p>以上の研究は、NRDc の生体の胃における役割の解明に貢献し、今後の胃疾患の病態解析や治療法の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			